

ВЕГЕТАТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Александр Черней, Алсато Файез

(Научный руководитель – профессор Молдовану И.В.)

Кафедра Неврологии ГУМФ "Н. Тестемицану"

Summary

Autonomic disorders by patients with diabetes mellitus

Diabetic neuropathy (DN) is a neurological disorder caused by consequences of a primary disease - diabetes mellitus. Diabetic neuropathy (DN) leads to a variety of autonomic disorders, severity of which depends on the specific destruction of nerve structures. We examined 45 persons (25 patients with diabetes who had DN, 10 healthy and 10 patients with diabetes, who don't had DN). Patients with DN were identified hyperventilation disorders, respiratory and the sympathetic nervous system disorders, high frequency of anxiety and depression.

Rezumat

Neuropatia diabetică este o complicație a maladiei primare – diabet zaharat. Neuropatia diabetică conduce la diferite dereglări vegetative, severitatea cărora depinde de gradul de afectare a structurilor nervoase specifice. Au fost examinate 45 persoane (25 bolnavi de diabet zaharat cu polineuropatie, 10 bolnavi de diabet zaharat, dar la care nu-a fost depistată polineuropatie, și 10 voluntari sănătoși). La bolnavi cu polineuropatie au fost depistate dereglări hiperventilatorii, simptome de afectare a sistemului respirator, sistemului nervos simpatic, frecvența înaltă a anxietății și depresiei.

Актуальность темы

В современном мире сахарный диабет наряду с алкоголизмом является одной из основных причин развития полиневропатии. Согласно данным Neundorfer, 1986 г сахарный диабет является причиной невропатии в 33% случаев всех невропатий (алкоголь еще 33% и другие причины еще 33%). Диабетическая полинейропатия является самым частым осложнением СД как 1, так и 2 типа. Частота ее выявления у больных СД колеблется от 24 до 50%, поскольку зависит от применяемых методов исследования, но четко коррелирует с длительностью заболевания, неуклонно возрастая по мере его прогрессирования. При сахарном диабете поражаются как волокна соматической нервной системы – что ведет, в большинстве случаев к появлению дистальной полиневропатии, так и волокна вегетативной нервной системы, что приводит к различного рода вегетативным расстройствам. Также при сахарном диабете возможно поражение не только структур периферической нервной системы, но и центральной, приводя к развитию диабетической энцефалопатии (проявляется астеническим синдромом, цефалгическим синдромом - головная боль напряжения, ишемически-гипоксическая боль, синдром вегетативной дистонии, тревога, депрессия). Вегетативные расстройства при диабетической невропатии очень полиморфны и зависят от конкретного поражения тех или иных нервных структур. Кардиоваскулярная автономная нейропатия проявляется тахикардией покоя, фиксированным сердечным ритмом, аритмиями, безболевым ишемией и инфарктом миокарда, ортостатической гипотензией, артериальной гипертензией, артериальной гипертензией в положении лежа сосудистой гиперчувствительностью к катехоламинам, снижению толерантности к физической нагрузке, изменениями на ЭКГ (дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца T, подъем сегмента ST). Гастроинтестинальная форма протекает с вкусовой гиперсаливацией, гастропарезом, атонией пищевода, кишечника, желчного пузыря, гипохлоргидрией, рефлюкс-эзофагитом, дисфагией, диабетическая энтеропатией, диареей. Урогенитальная форма проявляется атонией мочевого пузыря, рефлюксом и стазом мочи, эректильной дисфункцией (около 50% больных СД), ретроградной эякуляцией и др. Нарушения системы дыхания – проявляется апноэ, развитием гипервентиляционного

синдрома, нарушением контроля ЦНС за дыханием, снижением выработки сурфактанта. Итальянскими учеными (P. Bottini, M.L. Dottorini, 1997) было показано снижение чувствительности периферических хеморецепторов к CO₂, и была выявлено наличие у более чем 30% пациентов с автономной невропатией синдрома ночного апноэ/гипопноэ. Те же авторы в другом исследовании [5] показали снижение легочных объемов в группе пациентов с диабетической невропатией, по сравнению с группой пациентов с диабетом, но без автономной невропатии и здоровых людей. Также в 2002 году этой же группой ученых были предоставлены доказательства адренергической денервации легких у больных сахарным диабетом, при помощи вентиляционной сцинтиграфии легких. Были использованы сцинтиграфические маркеры, тропные к адренергическим окончаниям, и по накоплению этих маркеров судили о состоянии адренергической иннервации. Клиренс маркера 123I-MIBG был быстрее в группе пациентов с автономной невропатией, что свидетельствует о адренергической денервации легких. Также при сахарном диабете может встречаться нарушения функции зрачка - уменьшение диаметра зрачка, снижение или исчезновение спонтанных осцилляций зрачка, замедление реакции зрачка на свет, нарушения функции потовых желез - дистальный гипо- и ангидроз, и нарушения терморегуляции.

Цель исследования

Выявить вегетативные расстройства у больных сахарным диабетом, оценить влияние полиневропатии на появление вегетативных расстройств.

Материал и методы исследования

Были обследованы 45 человек, из которых 25 страдали сахарным диабетом в совокупности с полиневропатией, 10 страдали сахарным диабетом, но не имели полиневропатии и 10 человек были здоровыми (контрольная группа). Пациенты не имели сопутствующей дыхательной патологии, а также органических поражений нервной системы, не связанных с сахарным диабетом. Обследование состояло из 2-х частей – субъективной части - опрос пациента по протоколу исследования и использование опросников - вегетативно-моторного профиля (PVM-2) (Молдовану И.В. 2010) (при помощи PVM-2 оценивались вегетативные нарушения, также была использована добавочная шкала Nejmegen – содержит 16 вопросов, при сумме баллов 23 и выше, можно говорить о наличии у пациента гипервентиляционного синдрома), опросника Diabetes Symptom Checklist (P.A. Grootenhuys, F.J. Snoekb, 1994) (содержит шкалы гипергликемия, гипогликемия, нарушения зрения – оценивалась выраженность симптомов сахарного диабета) и опросника Norfolk quality of life inventory for diabetic neuropathy (Etta j. Vinik, Risa P. Hayes, 2005) (содержит вопросы касательно поражения тонких нервных волокон (онемение, парестезии и др.) и толстых нервных волокон (глубокая боль, электрические удары) и объективной части - неврологический статус (поверхностная, глубокая чувствительность, рефлексы), оценка нервно-мышечной возбудимости (симптом Хвостека, проба Труссо-Бонсдорф), исследование дыхательных нарушений (болевы точки в области реберно-грудинного сочленения и межреберных мышц, частота дыханий, тест с задержкой дыхания, описание паттерна дыхания, гипервентиляционная проба), ортостатическая проба).

Результаты

Как видно из данных, представленных в таблице группы являются приблизительно однородными по возрастным данным и по полу, что позволяет исключить влияние факторов возраста и пола на различие в полученных результатах:

Весь анализ полученных данных строился на сравнении средних показателей пациентов из этих трех групп. Оценка достоверности различий (нахождение P) производилась при помощи однофакторного дисперсионного анализа всего ряда значений

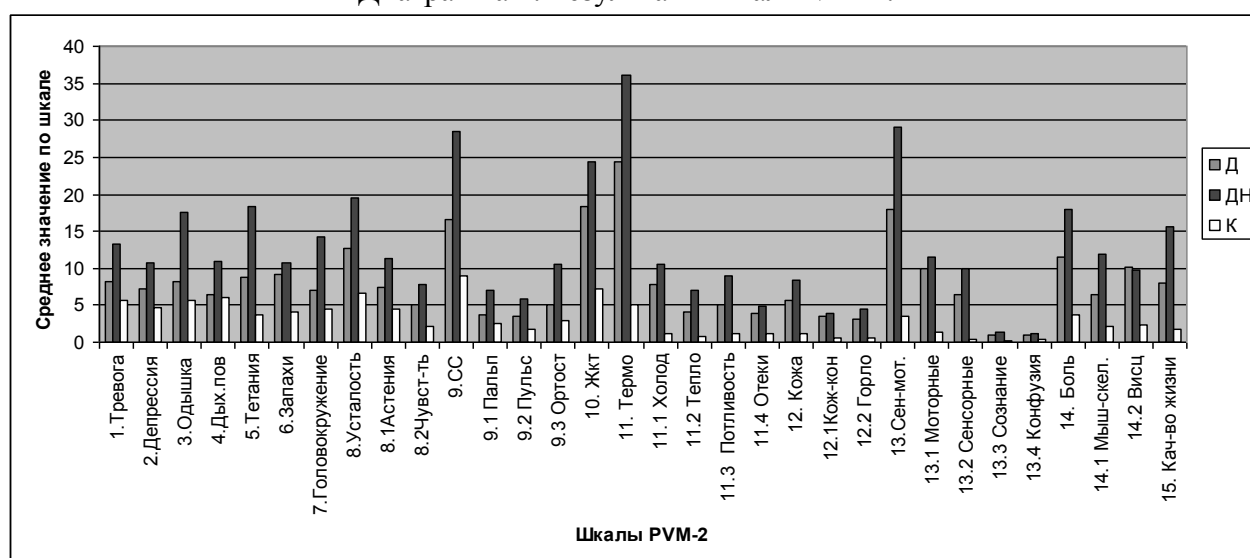
той или иной шкалы, основанного на анализе отклонений всех единиц исследуемой совокупности от среднего арифметического. Достоверными считались данные со значением $P < 0,05$.

Таблица 1. Характеристика групп.

Критерии	Группа ДН	Группа Д	Группа К
Число пациентов	25	10	10
Средний возраст	49 л	46 л	48 л
Возрастные границы	21 – 60 лет	33-57 лет	23 – 61 год
Соотношение женщины/мужчины	65/35	60/40	60/40

Анализ данных, полученных при использовании PVM-2, указал на преобладание показателей по большинству шкал в группе ДН по сравнению с группами Д и К, в то время как различия между группами Д и К были незначительными. Тревога, депрессия, одышка, дыхательное поведение, тетания, головокружение, усталость, астения, дисфункция сердечно-сосудистой системы, сердцебиение, ортостатизм, нарушения терморегуляции, сенсорные нарушения, мышечно-скелетные болевые феномены, достоверно чаще были отмечены в группе ДН ($P < 0,05$). Достоверные различия по шкалам запахи, пульсация, нарушения деятельности ЖКТ, отеки, кожа выявлены не были.

Диаграмма 1. Результаты шкал PVM-2.



Было выявлено также и ухудшение качества жизни в группе ДН, по сравнению с Д, следовательно диабетическая невропатия ухудшает качество жизни больных сахарным диабетом. В группе Д тоже было констатировано ухудшение качества жизни по сравнению с группой К, что говорит о том, что наличие одного только сахарного диабета также ограничивает жизнь пациентов.

Данные по шкале Nejmegen показали патологические результаты в группе ДН у более чем половины пациентов, в то время как в группах Д и К результаты были достоверно ниже и не отличались между собой ($P > 0,05$).

Таблица 2. Данные по шкале Nejmegen.

Диапазон суммы баллов	Группа Д	Группа ДН	Группа К
0-21 (норма)	80%	36%	90%
22-45 (патология)	20%	56%	10%
46-64 (высокие цифры)	0%	8%	0%

Анализ по опроснику Norfolk quality of life inventory for diabetic neuropathy показал, что симптомы поражения тонких нервных волокон (онемение, покалывание, парестезии, поверхностная боль) встречаются чаще, чем симптомы поражения толстых нервных волокон (электрические удары, глубокая боль). Также онемение, покалывание, парестезии, поверхностная боль чаще встречаются в дистальных частях конечностей (стопы, кисти), а глубокая боль чаще регистрировалась на нижних конечностях, чем на верхних, и частота ее встречаемости не зависела от расположения вдоль конечности.

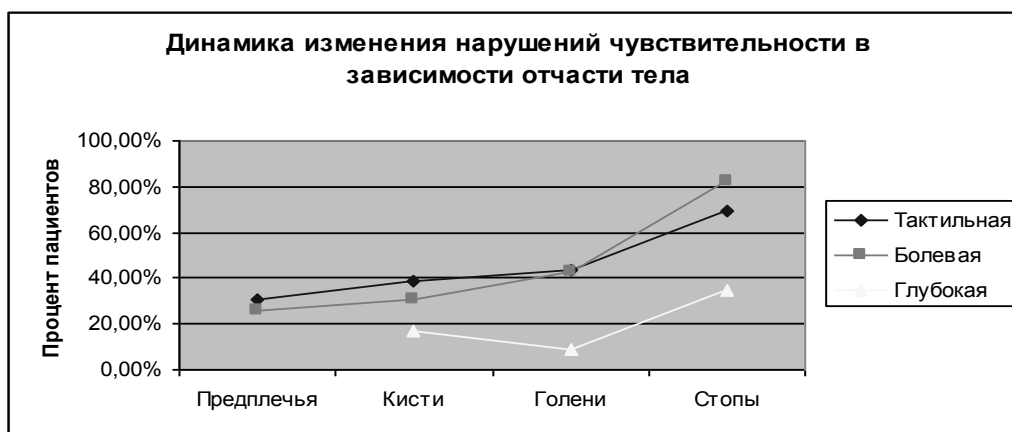
Таблица 3. Процентное распределение симптомов невропатии в зависимости от локализации.

Симптомы	Предплечья	Кисти	Голени	Стопы
Онемение	24%	84%	28%	92%
Ощущения покалывания	32%	76%	32%	92%
Электрические удары	20%	36%	20%	36%
Мурашки, парестезии	20%	36%	20%	52%
Поверхностная боль	16%	16%	24%	36%
Глубокая боль	32%	32%	64%	68%
Неспособность сказать горячая или холодная вода при дотрагивании руками (стопами)	0	8%	0	8%

Анализ данных по опроснику Diabetes Symptom Checklist не выявил существенных различий между группами Д и ДН.

Анализ нарушений чувствительности определил, что процент нарушений чувствительности прогрессивно увеличивается от проксимальных частей тела к дистальным, а также заметно что на верхних конечностях нарушения чувствительности встречаются реже, чем на нижних. Нарушения глубокой чувствительности более редки, чем поверхностной.

Диаграмма 2. Динамика изменения нарушений чувствительности в зависимости от части тела.



Анализ рефлексов выявил снижение рефлексов в группе Д, нормальные рефлексы с незначительными отклонениями в сторону как повышения так и снижения в группе К. Интересно распределение частоты рефлексов в группе ДН - более чем у половины пациентов было выявлено снижение или отсутствие рефлексов на нижних конечностях, на верхних конечностях рефлексы были снижены реже. Следует также отметить, что у некоторых пациентов были повышенные рефлексы, а у 4% отмечался клонус, более высокие рефлексы отмечались у лиц со значением шкалы Nejmegen более 23/64 (коэффициент корреляции +0,449851, средняя прямая связь.)

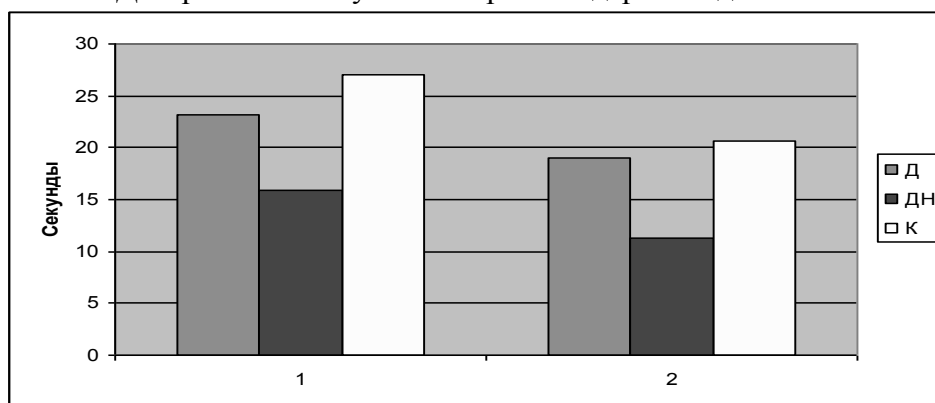
Анализ нервно-мышечной возбудимости не выявил различий в степенях симптома Хвостека между группами, при использовании пробы Труссо-Бонсдорф в группах Д и ДН были констатированы фасцикуляции, различия несущественны ($P>0.05$). Спазмы в виде руки акушера констатированы не были.

Таблица 4. Результаты пробы Труссо-Бонсдорф.

	Группа Д	Группа ДН	Группа К
0 – отсутствуют симптомы	80%	84%	100%
1 - фасцикуляции	20%	12%	0

Исследование дыхательных нарушений – болевые точки грудной клетки, выявление которых в местах грудинно-реберного сочленения и межреберных мышц может быть связано с повышенной утомляемостью мышц из-за постоянной гипервентиляции (Молдовану И.В. 2010), чаще регистрировались в группе ДН по сравнению с группами К и Д, однако корреляционный анализ болевых точек со шкалой Nejmegen достоверной связи не выявил. Частота дыханий также не представила особых различий, а вот пробы с задержкой дыхания были достоверно значительно выше в группах Д и К, чем в группе ДН ($P<0,05$). Результаты проб в группах Д и К приблизительно одинаковы, статистически значимых различий при помощи однофакторного дисперсионного анализа выявлено не было.

Диаграмма 3. Результаты проб с задержкой дыхания.



1 - Задержка дыхания на легком вдохе, 2 - Задержка дыхания на легком выдохе.

Корреляционный анализ задержки дыхания на вдохе со шкалой Nejmegen (внутри группы ДН) указал на среднюю обратную связь ($-0,35$) – видимо гипервентиляционный синдром приводит к снижению дыхательных резервов.

Анализ паттерна дыхания – в группах Д и К у пациентов с завидным постоянством регистрировалось ритмичное, глубокое дыхание, у женщин – грудное или смешанное, у мужчин – брюшное, патологических остановок, аритмичности, эпизодов роста глубины дыхания выявлено не было. В группе ДН были выявлены следующие патологические дыхательные феномены:

Таблица 5. Паттерн дыхания у пациентов с диабетической полиневропатией.

Патологический дыхательный феномен.	Число пациентов
Вздохи	2
Удлиненный выдох	1
Прерывистое дыхание	3
Поверхностное дыхание	10
Ступенчатое (несколько микровдохов, затем выдох)	1

Гипервентиляционная проба - в группе ДН была зарегистрирована у 23% пациентов проба 2 степени, тогда как в других группах этого не было, но в группе Д чаще, чем в группе ДН встречалась проба 1 степени.

Таблица 6. Результаты гипервентиляционной пробы.

Оценка пробы	Группа ДН	Группа Д	Группа К
0 – Отсутствие симптомов.	57,2%	70%	90%
1 – Слабо положительная проба.	19%	30%	10%
2 – Средняя степень	23,8%	0	0
3 – Выраженная степень	0	0	0
4 - Сильно выраженная степень	0	0	0

При анализе не было достоверно установлено различие в результатах пробы между группами Д и ДН, но определенная разница между этими группами прослеживается и можно говорить о более выраженной гипервентиляционной пробе в группе ДН по сравнению с Д.

Результаты ортостатической пробы - положительная ортостатическая проба была выявлена:

- в группе Д - 10 % пациентов.
- в группе ДН – 28 % пациентов.
- В группе К – 0%.

Также следует отметить, что у 2 пациентов из группы ДН была выявлена парадоксальная реакция на данную пробу (давление после вставания из положения лежа повышалось) – у одного на 20 мм, а у другого на 25 мм.

Обсуждение

Было получено множество данных, которые, в принципе, рисуют одну и ту же картину – возникновение диабетической невропатии приводит к появлению у пациентов различных вегетативных расстройств, которые не выявляются у пациентов с сахарным диабетом, но без полиневропатии и у здоровых людей.

Данные, полученные при помощи РVM-2, указали на более высокую частоту встречаемости у пациентов с ДН тревоги и депрессии. Возможно, это обусловлено спецификой течения сахарного диабета – болезни, при которой могут поражаться все органы и системы, в том числе и ЦНС. Также более высокая частота тревоги и депрессии может быть связана с тем, что больные с ДН, находятся в более тяжелом состоянии, наличие полисистемных нарушений угнетает их, вызывая тревогу и депрессию, которые могут быть также и проявлением диабетической энцефалопатии.

Очень большой интерес представляют данные, характеризующие поражение дыхательной системы: для группы ДН характерна большая частота симптомов одышки и патологического дыхательного поведения, низкие пробы с задержкой дыхания – все это может быть связано с денервацией легочной системы (Antonelli, Fuso, 2002) и, как следствие, развитием снижения дыхательных резервов и низкой устойчивости к гипоксии у данной группы пациентов. Денервация легочной системы может выражаться как денервацией дыхательных мышц с нарушением акта дыхания, появлением различных патологических типов дыхания (прерывистое, вздохи, поверхностное и др.), развитием одышки, так и нейроадренергической денервацией легких (Tantucci, 2002) с гипотетическим появлением нарушений мукоцилиарного клиренса, склонностью к бронхоспазму. Сахарный диабет считается одним из факторов риска развития инфекции нижних дыхательных путей, в особенности пневмоний (Samantha F. Ehrlich (2009)), и вполне вероятно, что способствующим фактором в развитии данной патологии может явиться и дефекты мукоцилиарного клиренса. Также сахарный диабет является одним из факторов риска развития бронхиальной астмы (Samantha F. Ehrlich (2009)), одной из

причин такой предрасположенности может стать нейроадренергическая денервация легких с последующим доминированием тонуса n. vagus и склонностью к бронхоспазму.

Интересны данные, характеризующие наличие признаков гипервентиляционного синдрома у пациентов из группы ДН – присутствие у 52% патологических значений шкалы Nejmegen, выявление гипервентиляционной пробы средней степени выраженности у 23% и слабой степени у 19% пациентов, а также наличие признаков тетании у пациентов из этой группы (высокие значения шкалы тетания PVM-2, фасцикуляции при пробе Труссо-Бонсдорф у 20% пациентов). Вероятно при сахарном диабете, вследствие развития диабетической энцефалопатии, возникает снижение тонуса супрабульбарных тормозящих структур, с развитием гипервозбудимости дыхательного центра и снижением его чувствительности к ингибирующему влиянию гипокапнии. Также возможно и вовлечение психогенных механизмов развития гипервентиляционного синдрома, которые могут быть связаны с повышенной тревожностью пациентов с диабетической полиневропатией. Интересна корреляция между высокими рефлексамии в группе ДН и шкалой Nejmegen (средняя прямая связь), ведь известно что при сахарном диабете характерно снижение рефлексов. А у пациентов с высокими значениями шкалы Nejmegen наблюдались и высокие рефлексии (у 4% даже клонус), что, возможно, может быть связано с возникновением гипервозбудимости нервных структур, возникшее в результате гипокапнии. Проблема возникновения гипервентиляционного синдрома при сахарном диабете еще пока до конца не изучена и многие патологические звенья еще не ясны.

Результаты ортостатической пробы выявили большую частоту положительной пробы в группе ДН (28%), чем в группе Д, что объясняется поражением симпатических нервных волокон, иннервирующих сосуды. Этот факт давно известен и особой научной ценности не представляет. Также поражением вегетативной нервной системы, вероятно, объясняется и наличие более высоких показателей шкалы “дисфункция сердечно-сосудистой системы” у пациентов из группы ДН. Общеизвестно, что на начальных стадиях кардиоваскулярной автономной невропатии поражаются парасимпатические волокна, иннервирующие сердечную мышцу, с развитием тахикардии, сердцебиений, болей в области сердца, относительной коронарной недостаточности.

Гораздо больший интерес вызывает наличие у 2 пациентов из группы ДН парадоксальной реакции на данную пробу (давление после вставания из положения лежа повышалось) – у одного на 20 мм, а у другого на 25 мм, что можно объяснить постденервационной гиперчувствительностью адренорецепторов гладких мышц сосудов к медиаторам симпатической нервной системы (закон постденервационной гиперчувствительности Canon). Аналогичный феномен лежит в основе возникновения артериальной гипертензии в положении лежа. Патофизиологические механизмы постденервационной гиперчувствительности пока не ясны.

Основные выводы

- 1) Симптомы тревоги и депрессии чаще встречаются у пациентов с диабетической полиневропатией, чем у больных сахарным диабетом, но без полиневропатии.
- 2) Основываясь на данных тестов задержки дыхания, большей частоте выявления одышки у пациентов с диабетической полиневропатией можно предположить поражение нервных волокон дыхательной системы у пациентов с полиневропатией.
- 3) Основываясь на результатах высоких значений шкалы Nejmegen, выявление положительной гипервентиляционной пробы у пациентов с ДН, можно предположить развитие у данной группы пациентов гипервентиляционного синдрома.
- 4) Была выявлена достоверная корреляционная связь между высокими рефлексамии у пациентов с диабетической полиневропатией и высокими цифрами шкалы Nejmegen.

Библиография

1. Antonelli Raffaele, Fuso Leonello. Neuroadrenergic denervation of the lung in type I diabetes mellitus complicated by autonomic neuropathy. //Chest 2002;121;443-451.
2. Ehrlich Samantha. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. // Diabetes Care 2009.
3. Gardner William N.. The pathophysiology of hyperventilation disorders. // CHEST 1996; 109:516-34.
4. Grootenhuis P. A., F.J. Snoekb, R.J. Heineapc. Development of a type 2 diabetes symptom checklist: a measure of symptom severity. // Diabet Med. 1994 Apr;11(3):253-61.
5. Mancini Marco, Filippelli Mario. Respiratory muscle function and hypoxic ventilatory control in patients with type I diabetes. // Chest 1999;115;1553-1562.
6. Purewall T.S., Watkins P.J. Postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy: review //Diabetic Med. - 1995.-№2.-p.192-200.
7. Tantucci Claudio, Scionti Luciano, Rottini Paolo. Influence of autonomic neuropathy of different severities on the hypercapnic drive to breathing in diabetic patients. // Chest 1997;112;145-153/
8. Urbano Frank L. Signs of hypocalcemia: Chvostek's and Trousseau's signs. // Hospital physician, March 2000, p 43-45 .
9. Vinik E., Hayes R. The development and validation of the Norfolk Qol-dn, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy. // Diabetes technology and therapeutics Volume 7, Number 3, 2005
10. Moldovanu I. Profilul vegetativ motor metodă de investigație a tulburărilor neurovegetative în scop diagnostic și științific. // Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Centrul de Cefalee și Tulburări Vegetative USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Neurologie, Asociația de Cefalee și Durere din Republica Moldova Institutul de Dezvoltare a Societății Informaționale, Chișinău 2010.
11. Балаболкин М.И., Чернышова Т.Е., Трусов В.В., Гурьева И.В. Диабетическая нейропатия: патогенез, диагностика, классификация, прогностическое значение, лечение (учебно-методическое пособие). - М.: Экспертиза, 2003.
12. Вейн А. М., Молдовану И. В.. Нейрогенная гипервентиляция. // Кишинев, "Штиинца", 1988 год.
13. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Торихоева Х.М. Диабетическая автономная нейропатия: распространенность, клиника, диагностика, лечение, прогноз. // Лечащий врач, 2004 №6 – стр 36-39.
14. Зайцев В. М. Прикладная медицинская статистика. // Санкт-Петербург, 2003 год .
15. Макарова, Трофимец. *Статистика в Excel.* // Москва, 2002 год.